



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 9/06, 35/78, 31/7048	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/04878 (43) Date de publication internationale: 3 février 2000 (03.02.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01760 (22) Date de dépôt international: 19 juillet 1999 (19.07.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/09230 20 juillet 1998 (20.07.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA- TOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur Ca- diot, F-94701 Maisons Alfort (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BESSE, Jérôme [FR/FR]; Galenix Développement-Europarc, 14, rue Gustave Hertz, F-33600 Pessac (FR). NGUYEN, Tham [FR/FR]; Laboratoire L. Lafon, 19, avenue du Professeur Cadot, F-94701 Maisons Alfort (FR). LEYDER, Joëlle [FR/FR]; Laboratoire L. Lafon, 19, avenue du Professeur Cadot, F-94701 Maisons Alfort (FR). (74) Mandataire: OBOLENSKY, Michel; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN PARTICULAR FOR PREVENTING AND TREATING MUCOSITIS INDUCED BY RADIOTHERAPY OR CHEMOTHERAPY (54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DESTINÉE NOTAMMENT A LA PREVENTION ET AU TRAITEMENT DES RADIOMUCITES ET DES CHIMIOMUCITES (57) Abstract <p>The invention concerns a pharmaceutical composition designed to adhere to a mucous membrane in particular for preventing or treating radiotherapy-related and chemotherapy-related mucositis, induced by radiotherapy or combined radiochemotherapy, comprising an efficient amount of an antiradical compound mixed with a vehicle which is liquid at room temperature and gels at the mucous membrane temperature and capable of adhering to the mucous membrane by its gelled state.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention concerne une composition pharmaceutique destinée à adhérer à une muqueuse notamment pour la prévention et le traitement des radiomucites, et des chimiomucites induites par la radiothérapie et la radiochimiothérapie combinée, comprenant une quantité efficace d'un composé à activité antiradicalaire en mélange avec un véhicule qui est liquide à température ambiante et se gélifie à la température de la muqueuse et qui est capable d'adhérer à la muqueuse en raison de son état gélifié.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroon			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

" Composition pharmaceutique destinée notamment à la prévention et au traitement des radiomucites et des chimiomucites".

La présente invention concerne une composition pharmaceutique destinée notamment à la prévention et au traitement des radiomucites et des mucites induites par les polychimiothérapies anti-cancéreuses..

5 A partir des données collectées au cours de la période 1987-1992 parmi ses pays membres, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a calculé (pour l'année 1994) une estimation de l'incidence des cancers, selon le sexe, à l'échelle de la planète (World Health Organization : World Health Statistics Annuals, 1987-1992 - Geneva, Switzerland, WHO) : chez l'homme, la localisation
10 caractérisée par la plus grande incidence est la prostate (32 %) ; chez la femme, l'incidence la plus élevée est le cancer du sein (32 %). Chez l'homme, les cancers de la tête et du cou ainsi que de la cavité oro-pharyngée ont une incidence voisine de 6% et l'incidence des cancers colo-rectaux est de 12 %. Chez la femme, l'incidence des cancers "tête et cou, cavité oro-pharyngée" est
15 de 5 % et celle des cancers colo-rectaux de 13 % tandis que l'incidence des cancers utérins est de 8 %. Ces chiffres parlent d'eux-mêmes et montrent d'emblée l'ampleur du problème posé par la prise en compte des effets secondaires des traitements anti-mitotiques mis en jeu, en particulier la radiothérapie et les polychimiothérapies anti-prolifératives.

20 Selon leurs localisations, la thérapie des cancers fait fréquemment appel à la radiothérapie à moyenne ou haute énergie soit comme traitement de première intention, soit comme thérapeutique adjuvante de la chirurgie et de la chimiothérapie. La radiothérapie est, en particulier, très utilisée pour le traitement de certaines localisations : tête et cou ; cerveau ; cavité oro-pharyngée ;
25 oesophage et estomac ; gros intestin et rectum ; utérus. En 1994, l'incidence des nouveaux cas de cancers dans ces localisations a été estimée par le National Cancer Institute (NCI), pour la population des Etats-Unis :

	- tête et cou, cerveau :	17 500 nouveaux cas
	- cavité oro-pharyngée :	29 600 nouveaux cas
30	- larynx :	12 500 nouveaux cas
	- oesophage et estomac :	35 000 nouveaux cas
	- colon et rectum :	150 000 nouveaux cas
	- utérus :	46 000 nouveaux cas.

Grâce aux progrès de la scanno-tomographie, la détermination des champs d'irradiation, la cinétique d'irradiation ainsi que les débits des doses de rayonnements font l'objet d'améliorations régulières. C'est ainsi que pour les cancers "tête et cou", on sait aujourd'hui que le délai entre l'exérèse chirurgicale et la radiothérapie ne doit pas excéder 6 semaines et que toute interruption de la radiothérapie - même en cas d'effets adverses sévères - est préjudiciable à son efficacité. Plus encore, on sait que certaines tumeurs nécessitent une accélération de la radiothérapie (intensification de dose) afin d'atteindre plus efficacement un plus grand nombre de cellules tumorales lorsque celles-ci sont en phase de multiplication : c'est la radiothérapie hyperfractionnée. Dans le même esprit, la recherche constante d'une potentialisation de l'effet thérapeutique a conduit à l'évaluation de la radiochimiothérapie alternée et à la protonthérapie qui permet une focalisation très fine de l'irradiation.

L'irradiation par radiothérapie d'un cancer de l'oesophage ou du larynx induit l'apparition d'une dysphagie douloureuse, source d'une gêne fonctionnelle intense (pouvant générer un amaigrissement important), par agression de la muqueuse par les radiations ionisantes. De même, l'irradiation des tumeurs ou des adénopathies abdominales induit des complications au niveau gastrique. Les nausées et les vomissements sont les manifestations les plus fréquentes. Cependant, peuvent apparaître des altérations épithéliales précoces et surtout des ulcérations douloureuses, souvent très sévères, pouvant persister après la fin du cycle de radiothérapie.

Néanmoins, ce sont les complications buccales de la radiothérapie cervico-faciale qui sont les plus typiques. L'initiation de ce traitement est marquée par une réaction muqueuse plus ou moins intense - la radiomucite oro-pharyngée - qui s'apparente à un érythème cutané très sévère, consécutif à une brûlure grave induite par une exposition prolongée au rayonnement ultra-violet intense d'origine solaire (saison estivale très chaude ou pays tropicaux). La spécificité de la radiomucite, en particulier oro-pharyngée, est liée à la spécificité de la muqueuse et à sa fragilité. Contrairement aux téguments cutanés qui sont des tissus de revêtement épais, les muqueuses (buccale, gingivale, gastrique, intestinale, utérine, vaginale et ano-rectale) sont très fragiles car constituées de

structures cellulaires dépourvues de kératine, très riches en eau et en vaisseaux sanguins. Au sein de tels tissus, l'agitation moléculaire induite par des radiations de haute énergie entraîne une désorganisation extrêmement rapide de l'organisation cellulaire qui est à l'origine de la destruction de la muqueuse. Au contraire du tissu cutané, ces muqueuses n'ont pas de résistance aux agressions de ce type et ne disposent d'aucun système de protection physiologique (ex. : caractère lipo-hydrophile ; vitesse de renouvellement, ...) efficace contre les dégâts occasionnés par l'énergie reçue lors de chaque cycle d'irradiation.

Les conséquences les plus délétères des mucites oro-pharyngées sont la gêne fonctionnelle dont la perception peut être extrêmement variable d'un patient à l'autre, cette gêne n'étant pas reliée à l'intensité de la symptomatologie clinique. La radiomucite peut donc être très invalidante, en particulier lorsque l'érythème est suivi d'un oedème puis d'érosions de la muqueuse pouvant, en plus des algies intenses, gêner gravement l'alimentation.

En outre, l'irradiation des glandes salivaires, prises dans le volume-cible, entraîne une sécheresse de la bouche, souvent intense et durable, voire définitive. Outre l'inconfort de l'hyposialie ou de la xérostomie (privation de salive), qui peut être elle aussi extrêmement mal ressentie, des polycaries peuvent se développer rapidement. A ce stade, le risque majeur des lésions dentaires, au-delà de l'édentation, est de nécessiter l'extraction de la dent sur un os irradié avec constitution d'une ostéoradionécrose, essentiellement mandibulaire. Ainsi, les complications de la xérostomie post-radique sont les mycoses, les infections microbiennes répétées, les polycaries et les ostéoradionécroses et celles-ci sont fréquentes, en particulier, lors des radiothérapies des voies aérodigestives supérieures.

Parce que la mucite peut être aggravée par plusieurs co-facteurs (ex. : chimiothérapie associée [5-FU, cisplatine], tabagisme, alcoolisme, mauvaise hygiène bucco-dentaire, ...) les risques induits par l'apparition des radiomucites peuvent être d'une extrême gravité. Ils justifient donc la recherche de moyens de prévention efficace de la réaction muqueuse érythémateuse provoquée par les radiations ionisantes.

Les auteurs de la présente invention se sont intéressés à cette question parce que les moyens thérapeutiques actuels de prévention ou de traitement des

radiomucites ne sont pas optimisés. En effet, ceux-ci font appel, pour l'essentiel, à l'administration simultanée d'antalgiques (ex. : aspirine), d'antifongiques (ex. : amphotéricine B, miconazole), d'un anesthésique de contact (ex. : xylocaïne) et de bains de bouche (à base de chlorhexidine ou d'hexamidine) systématiquement répétés.

C'est ainsi qu'est née l'idée de concevoir une composition liquide à température ambiante, mais capable d'adhérer à une muqueuse en raison de son passage à l'état gélifié lorsque la température atteint la température de la muqueuse et contenant des substances à activité anti-radicalaire, tout en n'interférant pas avec l'énergie émise par chaque dose de radiothérapie. Conçu pour prévenir l'apparition des mucites bucco-pharyngées consécutives à la radiothérapie des cancers "tête et cou", ce concept de préparation pharmaceutique spécifiquement adapté peut également être appliqué à d'autres mucites induites par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie ou bien encore la radiochimiothérapie combinée dans le traitement des cancers tels ceux du colon, du rectum et de l'anus ou lorsque ces thérapeutiques atteignent, de manière incidente, la muqueuse vaginale.

La présente invention a ainsi pour objet une composition pharmaceutique destinée notamment à la prévention et au traitement des radiomucites et des chimiomucites, comprenant une quantité efficace d'un composé à activité antiradicalaire en mélange avec un véhicule qui est liquide à température ambiante et se gélifie à la température de la muqueuse et qui est capable d'adhérer à la muqueuse en raison de son état gélifié.

25

Le composé à activité antiradicalaire peut être notamment choisi parmi :

1 - les flavonoïdes d'origine naturelle, par exemple :

i) des flavonols ou flavonolols, parmi lesquels :

- un rutoside : la rutine (quercétine 3-O rutinoside), la quercitrine (quercétine 3-O-rhamnoside), l'isoquercitrine (quercétine 3-O-glucoside),

30

- la diosmine (diosmétique 7 β -rutinoside), l'astragaline (kaempférol 3-O-glucoside), le kaempférol 3-O-rutinoside, la myricitrine (ou myricétine 3-O rhamnoside),
- la robinine (ou kaempférol 3-O-robinoside 7-rhamnoside),
- la kaempféritrine (ou kaempférol 3,7-O dirhamnoside),
- la nobilétine,
- la tangérétine.

ii) des flavones, parmi lesquelles :

- la rhoifoline (ou apigénine 7-O-néohespéridoside), la lutéoline 7-O glucoside,
- la scutellarine (ou scutellaréine 5-O glucoside),
- la pectolarine (ou pectolarigénine 7-O rutoside),
- la galutéoline (ou lutéoline 5-O glucoside),
- l'acaciine (ou acacétine 7-O rhamnoglucoside).

iii) des flavanones, parmi lesquelles :

- la liquiritine (ou liquiritine 4'-O glucoside), la naringine (ou naringénine 7-O néohespéridoside), l'hespéridine (ou hespérétine 7-O-rutinoside).
- l'ériodictine (ou ériodictiol 7-O-rhamnoside)

2 - les isoflavonoïdes d'origine naturelle, par exemple :

- la formononétine 7-O glucoside (ou ononine), l'afromosine 7-O glucoside (ou wistine),
- la génistine (ou génistéïne 7-O glucoside), la daidzine, la glycitine,
- la génistéïne 6-O malonylglucoside, la daidzéine 6-O malonylglucoside, la génistéïne 6-O acétylglucoside,
- l'iridine (ou irigénine 7-O-glucoside),
- l'irisolone,
- la tectoridine (ou tectorigénine 7-O-glucoside) ou shékanine.

3 - les tocophérols ;

4 - les polyphénols et les extraits végétaux contenant des polyphénols
tels que les oligomères procyanidoliques, les extraits de millepertuis, de

Kallanchoe pinnata, de camomille, d'écorce de pin, de thé, de Centella asiatica, les extraits de mélèze, de édélweiss,

5 - les vitamines: par exemple, la vitamine A, un caroténoïde, l'acide alpha-lipoïque,

5 **6 - les fractions actives des huiles végétales** telles que l'alpha-lupaline, l'hiérogaline,

7 - le butylhydroxyanisol, le butylhydroxytoluène,

Le véhicule liquide à température ambiante et qui se gélifie à la
10 température de la muqueuse peut être constitué notamment par une solution ou une dispersion aqueuse d'un mélange de :

a – 0,05 à 5% en poids (de préférence de 0,1 à 3% en poids) d'un agent conférant de la viscosité ;

b – 1 à 20% en poids (de préférence de 5 à 20% en poids) d'un agent
15 modifiant la viscosité en fonction de la température.

i) Les agents conférant de la viscosité peuvent être choisis notamment parmi les composés suivants :

- colloïdes et hydrocolloïdes (substances polysaccharidiques et apparentées) :

- 20 • galactomannanes et dérivés: gomme guar, gomme de caroube, gomme de tara,...
- amidon et dérivés
- gomme arabique, gomme adragante, gomme karaya, ...
- pectines et dérivés de la pectine,...
- 25 • alginates: acide alginique, alginate de sodium, alginate de sodium/calcium,...
- carraghénanes et dérivés...
- cellulose et dérivés : carboxyméthylcellulose (CMC), carboxyméthylcellulose sodique, CMC calcique, méthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthyl
30 cellulose...
- dextrans de haut poids moléculaire,

- xanthanes et dérivés,...
- acide hyaluronique et dérivés, chitine/chitosan et leurs dérivés...
- polymères des acides acrylique, méthacrylique et dérivés : polyméthacrylate, polymère carboxyvinyle (carbopol, carbomer) carbophile, polyhydroxyéthyl méthacrylate,
- dérivés polyvinyliques: polyvinylpyrrolidone, poly(vinylpyrrolidone et vinyl acétate), polyvinylacétatephtalate, alcool polyvinyle,
- polyéthylène glycols de haut poids moléculaire,
- polyacrylamide et dérivés,
- polymères de l'acide maléique, comme par exemple: copolymère de polyvinyléther/acide maléique, sels de sodium/calcium du complexe copolymère de polyvinylether/acide maléique,
- polystyrène sulfonate de sodium,
- dérivés minéraux: silice et dérivés silicates, silicones,...

15

ii) Comme exemple d'agents modifiant la viscosité en fonction de la température, on peut citer :

- les poloxamères (ex : poloxamère 188, poloxamère 407,...) et les poloxamines,
- les composés de type divinylbenzène sorbitol (disorbène), solubles en milieu lipophile.

20

On préfère des compositions qui ont une viscosité inférieure à $200 \cdot 10^{-3}$ Pa.s à la température ambiante (20° C) et une viscosité supérieure à $2000 \cdot 10^{-3}$ Pa.s à 35-37° C, la viscosité étant déterminée avec un viscosimètre Brookfield de type LV/mobile LV4/vitesse de rotation 0,5 tr/min/lecture après 15 secondes.

25

A titre d'exemple, une solution selon l'invention qui contient une concentration d'agent conférant de la viscosité – c = 1,7 % en hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), - avec 5 % de rutine et 14 % de poloxamère 407, présente le comportement suivant à l'élévation de température :

30

Température (t°C)	Viscosité (10^{-3} Pa.s)
25	314
30	1 433
35	3 027

5 Ainsi, à 25° C, la solution est fluide (viscosité de l'ordre de $300 \cdot 10^{-3}$ Pa.s) et la gélification est obtenue par passage à une température de 30° C, puis 35° C (la viscosité est multipliée par 10 entre 25 et 35° C).

Les compositions aqueuses ont préférentiellement des pH compatibles avec les muqueuses (en général entre pH 7 et 8).

10 La présente invention a également pour objet des compositions sous forme solide destinées à être mélangées avec de l'eau pour former une solution liquide à température ambiante et capable de former un gel au contact de la muqueuse à protéger. Pour la muqueuse gastrique et/ou la muqueuse intestinale, on peut ainsi avoir des formes solides telles qu'une poudre ou un
15 granulé, ou bien des granules qui donnent, par addition à un véhicule liquide, une composition liquide (exemple: poudre pour sirop, pour suspension ou solution buvable à préparation extemporanée). Les compositions peuvent également se présenter sous forme de granules ou de comprimés nus à dissoudre dans l'eau juste avant emploi.

20 Les compositions selon l'invention peuvent contenir d'autres principes actifs associés aux composés à activité antiradicalaire et notamment ceux appartenant aux familles pharmaco-thérapeutiques suivantes :

- antalgiques et antispasmodiques (paracétamol, aspirine, codéine, morphine, atropine, lopéramide, phloroglucinol ...), anesthésiques (xylocaïne,
25 lidocaïne) et antiseptiques (chlorhexidine, hexamidine),

- anti-inflammatoires appartenant à la famille des corticoïdes (prednisolone, triamcinolone, ...) ou des oxicams (ex. : piroxicam, ...),

- anti-ulcéreux (antihistaminiques H_2 , prostaglandines et dérivés, inhibiteurs de la pompe à protons tels l'oméprazole, le pantoprazole, le lanzoprazole),
- anti-acides et pansements gastro-intestinaux (phosphate d'aluminium, hydroxyde d'aluminium et de magnésium, argiles (diosmectites, actapulgites ...),
- médicaments du reflux gastro-oesophagien et de la motricité digestive (alginate de sodium, bicarbonate de sodium, métoclopramide ...),
- antiémétiques (benzamides, antihistaminiques H_1 , sétrons, ...)
- antidiarrhéiques (lopéramide,...)
- antifongiques à visée digestive (amphotéricine B, nystatine, tioconazole, itraconazole, éconazole, butoconazole. ...),
- médicaments des troubles fonctionnels digestifs (ex : cisapride) et du transit intestinal,
- anti-bactériens intestinaux (aminosides, nitroimidazoles, polymyxines ...)
- et anti-viraux (ex: acyclovir),
- produits reconnus pour leurs propriétés adoucissantes et/ou cicatrisantes tels : biotine, polyphénols, acide glycyrrhizinique, thymol, eucalyptol, .., et extraits de plantes riches en acide glycyrrhétinique, pantothénol, allantoïne et dérivés,
- vitamines : du groupe B (B1, B6, B12), nicotinamide, biotine, acide pantothénique,
- produits corrigeant l'hyposialie et régulant la sécrétion salivaire : pilocarpine, anétholtrithione,
- peptides et enzymes : élastine, collagène, glutathion, catalase, endonucléase, pouvant contribuer à la réparation des tissus lésés par l'irradiation.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

I - Compositions pour la muqueuse buccale

- Sans être limitatifs, et pour illustrer l'invention, les préparations suivantes peuvent être présentées en exemples :

	Pourcentages			
Exemples	1	2	3	4
Rutoside hydrosoluble	2 à 10	2 à 10	2 à 10	2 à 10
Pilocarpine chlorhydrate	---	1 à 5	---	1 à 5
Poloxamère 407	14,0	5 à 20	5 à 20	5 à 20
HPMC	1 à 3	1 à 3	1 à 3	1 à 3
Arôme	0,1 - 0,5	0,1 à 0,5	0,1 - 0,5	0,1 à 0,5
Alpha tocophérol	---	---	0,01 à 0,05	0,01 à 0,05
Tampon pH 7,8 QSP	100	100	100	100

Ces compositions constituent des solutions de consistance thermoréversible : fluides à la température ambiante (20° - 25°C), visqueuses à la température (35 - 37° C) des cavités physiologiques. Ainsi, la viscosité à

5 température ambiante (25°C), d'une composition associant 5 à 20 % de poloxamère 407 et 1 à 3 % de polymère HPMC (soit de 6 à 23 % d'agents gélifiants) pourra être suffisamment basse ($150 \text{ à } 300 \cdot 10^{-3} \text{ Pa.s}$) pour permettre une propulsion aisée (par le système de délivrance) puis une gélification efficace sur la muqueuse à protéger (par passage de la viscosité à $2000 - 21000 \cdot 10^{-3}$

10 Pa.s lorsque la température augmente entre 30 et 35°C, par exemple).

II - Composition pour la muqueuse digestive**1 - Composition liquide gélifiable**

5 Comme exemples non limitatifs, on peut citer :

	Pourcentages			
Exemples	5	6	7	8
Rutoside	2 à 10	1 à 5	0 à 5	0 à 5
Amphotéricine B	---	1 à 2,5	---	---
Miconazole	---	---	1 à 5	---
Allantoïne	0 à 1	0 à 1	0 à 1	---
Biotine	0 à 0,050	0 à 0,050	0 à 0,050	0 à 0,050
Dexpanthenol	0 à 1	0 à 1	0 à 1	0 à 1
Millepertuis				
(extrait aqueux)	---	---	---	0 à 5
Kallanchoe				
(extrait aqueux)	---	---	---	0 à 5
HPMC (Methocel E4M)	1 à 3	1 à 3	1 à 3	1 à 3
Poloxamère 407 (Lutrol F127)	6 à 20	6 à 20	6 à 20	6 à 20
Edulcorant/arôme	QS	QS	QS	QS
Conservateurs	QS	QS	QS	QS
Eau QSP	100	100	100	100

2 - Granulés à disperser dans l'eau

A la température du tractus gastro-intestinal, cette composition forme un gel adhérent aux villosités de la muqueuse.

5

	(mg)			
Exemples	9	10	11	12
Diosmine	500	500	500	500
Extrait de Centella asiatica	---	20 à 50	---	---
Hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC)	150	150	150	150
Gomme xanthane	250	250	250	250
Carbonate de calcium	1000	1000	500	---
Aldioxa*	---	---	900	---
Alcloxa**	---	---	100	---
Poloxamère 407	1500	1500	1500	1500
Hydroxyde d'aluminium	---	---	---	400
Hydroxyde de magnésium	---	---	---	400
Arôme	QS	QS	QS	QS
Xylitol	1000	1000	1000	1000

* allantoïmate de dihydroxyaluminium

** allantoïmate de chlorhydroxylaluminium

(pour un sachet à disperser dans un volume de 100 à 200 ml d'eau).

10

EXEMPLE 13 - Granulé à disperser dans de l'eau (préparation pour usage extemporané) :

A la température du tractus gastro-intestinal, cette composition, en mg
 15 pour un sachet à disperser dans 100 ml d'eau au moment de l'emploi, forme également un gel adhérent aux villosités de la muqueuse:

13

	OPC*	200-500
	Acide alpha lipoïque	0-20
	Polyvidone	200
5	β -cyclodextrine	1000-3000
	Hydroxypropylméthylcellulose	100
	Poloxamère 407	1000
	arôme/édulcorant	QS.
10	* oligomères procyanidoliques (extrait de pépin de raisin ou d'écorce de pin)	

III - Composition pour la muqueuse rectale

15 Deux exemples de solutions visqueuses thermogélifiables prêtes à l'emploi sont donnés ci-dessous :

Exemples	18 (en %)	19 (en %)
Rutosides	2 à 10	1 à 5
Dexpanthénol	---	1 à 5
Butylhydroxytoluène	---	1 à 10
Alpha tocophérol	---	0,01 à 0,05
(HPMC) Méthocel E 4M	1 à 3	1 à 3
Poloxamère 407	5 à 20	5 à 20
Eau purifiée QSP	100	100

IV - Compositions pour la muqueuse vaginale

5 Trois exemples, non limitatifs, de solutions se gélifiant à la température de la muqueuse sont donnés ci-après :

Exemples	20 (en %)	21 (en %)	22 (en %)
Rutosides	0,5 à 10	0,5 à 10	0,5 à 10
Butoconazole nitrate	1 à 5	---	---
Econazole nitrate	---	1 à 3	---
Thioconazole	---	---	2 à 5
Poloxamère 407	6 à 20	6 à 20	6 à 20
Méthocel E 4M	1 à 2	1 à 2	1 à 2
Eau purifiée QSP	100	100	100

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique destinée à adhérer à une muqueuse notamment pour la prévention et le traitement des radiomucites, et des
5 chimiomucites induites par la radiothérapie et la radiochimiothérapie combinée, comprenant une quantité efficace d'un composé à activité antiradicalaire en mélange avec un véhicule qui est liquide à température ambiante et se gélifie à la température de la muqueuse et qui est capable d'adhérer à la muqueuse en raison de son état gélifié.
- 10 2. Composition selon la revendication 1 dont le véhicule est un véhicule aqueux et comprend un mélange de 0,05 à 5% (de préférence 0,1 à 3%) en poids d'un agent conférant de la viscosité et de 1 à 20% (de préférence 5 à 20%) en poids d'un agent modifiant la viscosité en fonction de la température.
3. Composition selon la revendication 2, dans laquelle l'agent modifiant la
15 viscosité en fonction de la température est choisi parmi les poloxamères, les poloxamines, et les composés divinylbenzène sorbitol.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le composé antiradicalaire est choisi parmi les flavonoïdes, les isoflavonoïdes, les tocophérols, les polyphénols et les extraits végétaux
20 contenant des polyphénols, les vitamines (vitamines du groupe B en particulier) et les fractions actives des huiles végétales.
5. Composition selon la revendication 4, dans laquelle le flavonoïde est choisi parmi le rutoside, la diosmine, la quercitrine, la tangérétine et l'hespéridine.
6. Composition selon la revendication 4, dans laquelle l'iso-flavonoïde est la
25 génistine, la daidzine ou la glycitine.
7. Composition sous forme solide et formant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 par mélange avec de l'eau.
8. Utilisation d'un composé à activité antiradicalaire en mélange avec un véhicule qui est liquide à température ambiante et se gélifie à la température
30 d'une muqueuse et est capable d'adhérer à cette muqueuse en raison de sa consistance gélifiée, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à la prévention et au traitement des radiomucites et des chimiomucites.

9. Procédé pour la prévention et le traitement des radiomucites et des chimiomucites induites par la radiothérapie et la radiochimiothérapie combinée, comprenant l'administration d'une composition selon la revendication 1.

10. Procédé selon la revendication 9 pour la prévention et le traitement des
5 radiomucites gingivales, et oropharyngées,

11. Procédé selon la revendication 9 pour la prévention et le traitement des radiomucites ano-rectales.

12. Procédé selon la revendication 9 pour la prévention et le traitement des radiomucites vaginales.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01760

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/06 A61K35/78 A61K31/7048

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 281 196 A (SULTENFUSS) 25 January 1994 (1994-01-25) column 4, line 24 -column 6, line 51 ---	1-4,8-12
Y	EP 0 380 367 A (STAFFORD-MILLER LTD.) 1 August 1990 (1990-08-01) page 2, line 30 - line 54 page 4, line 30 -page 8, line 40 ---	1-4
Y	EP 0 648 496 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 19 April 1995 (1995-04-19) the whole document ---	1-6
Y	EP 0 577 143 A (ALFATEC-PHARMA GMBH) 5 January 1994 (1994-01-05) page 2, line 1 - line 5 page 7, line 9 - line 14 page 11, line 26 - line 38 --- -/-	1-6



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 October 1999

Date of mailing of the international search report

29/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01760

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	US 5 858 371 A (SINGH ET AL.) 12 January 1999 (1999-01-12) column 1, line 6 - line 12 column 12; examples 4,6 claims 1,31	1-6
Y	& ZA 9 702 900 A (PANACEA BIOTECH LIMITED ET AL.) 28 January 1998 (1998-01-28) ----	1-6
A	WO 93 21905 A (BERLEX BIOSCIENCES DIVISION OF BERLEX LABORATORIES, INC.) 11 November 1993 (1993-11-11) page 1, line 5 - line 11 page 8, line 27 -page 9, line 23 ----	1-12
Y	EP 0 386 960 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 12 September 1990 (1990-09-12) the whole document -----	1-6,8-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 99/ 01760

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claims 9-12 concern a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out on the basis of the effects attributed to the product/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01760

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5281196	A	25-01-1994	NONE	
EP 380367	A	01-08-1990	US 5032384 A AT 97805 T AU 622756 B AU 4876190 A CA 2008739 A,C DE 69004817 D DE 69004817 T DK 380367 T ES 2060014 T JP 2270815 A JP 2764451 B NZ 232250 A	16-07-1991 15-12-1993 16-04-1992 09-08-1990 27-07-1990 13-01-1994 14-04-1994 28-02-1994 16-11-1994 05-11-1990 11-06-1998 26-04-1991
EP 648496	A	19-04-1995	CA 2118200 A JP 7188031 A	16-04-1995 25-07-1995
EP 577143	A	05-01-1994	DE 4221834 A DE 4221835 C DE 4221879 A DE 59309337 D	05-01-1994 03-03-1994 05-01-1994 11-03-1999
US 5858371	A	12-01-1999	AU 698407 B CN 1219390 A	29-10-1998 16-06-1999
WO 9321905	A	11-11-1993	AU 4292293 A CA 2134073 A EP 0648113 A JP 7508975 T US 5578310 A	29-11-1993 11-11-1993 19-04-1995 05-10-1995 26-11-1996
EP 386960	A	12-09-1990	GB 2229443 A AU 632539 B AU 5076990 A CA 2011423 A JP 2300114 A	26-09-1990 07-01-1993 20-09-1990 07-09-1990 12-12-1990

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D nde Internationale No
PCT/FR 99/01760

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/06 A61K35/78 A61K31/7048

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 281 196 A (SULTENFUSS) 25 janvier 1994 (1994-01-25) colonne 4, ligne 24 -colonne 6, ligne 51 ---	1-4, 8-12
Y	EP 0 380 367 A (STAFFORD-MILLER LTD.) 1 août 1990 (1990-08-01) page 2, ligne 30 - ligne 54 page 4, ligne 30 -page 8, ligne 40 ---	1-4
Y	EP 0 648 496 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 19 avril 1995 (1995-04-19) le document en entier ---	1-6
Y	EP 0 577 143 A (ALFATEC-PHARMA GMBH) 5 janvier 1994 (1994-01-05) page 2, ligne 1 - ligne 5 page 7, ligne 9 - ligne 14 page 11, ligne 26 - ligne 38 ---	1-6
-/--		



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 octobre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 99/01760

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,Y	US 5 858 371 A (SINGH ET AL.) 12 janvier 1999 (1999-01-12) colonne 1, ligne 6 - ligne 12 colonne 12; exemples 4,6 revendications 1,31	1-6
Y	& ZA 9 702 900 A (PANACEA BIOTECH LIMITED ET AL.) 28 janvier 1998 (1998-01-28) ----	1-6
A	WO 93 21905 A (BERLEX BIOSCIENCES DIVISION OF BERLEX LABORATORIES, INC.) 11 novembre 1993 (1993-11-11) page 1, ligne 5 - ligne 11 page 8, ligne 27 -page 9, ligne 23 ----	1-12
Y	EP 0 386 960 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 12 septembre 1990 (1990-09-12) le document en entier -----	1-6,8-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

emande internationale n°

PCT/FR 99/ 01760

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
Remarque: Bien que les revendications 9-12 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document Internationale No

PCT/FR 99/01760

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5281196 A	25-01-1994	AUCUN	
EP 380367 A	01-08-1990	US 5032384 A AT 97805 T AU 622756 B AU 4876190 A CA 2008739 A,C DE 69004817 D DE 69004817 T DK 380367 T ES 2060014 T JP 2270815 A JP 2764451 B NZ 232250 A	16-07-1991 15-12-1993 16-04-1992 09-08-1990 27-07-1990 13-01-1994 14-04-1994 28-02-1994 16-11-1994 05-11-1990 11-06-1998 26-04-1991
EP 648496 A	19-04-1995	CA 2118200 A JP 7188031 A	16-04-1995 25-07-1995
EP 577143 A	05-01-1994	DE 4221834 A DE 4221835 C DE 4221879 A DE 59309337 D	05-01-1994 03-03-1994 05-01-1994 11-03-1999
US 5858371 A	12-01-1999	AU 698407 B CN 1219390 A	29-10-1998 16-06-1999
WO 9321905 A	11-11-1993	AU 4292293 A CA 2134073 A EP 0648113 A JP 7508975 T US 5578310 A	29-11-1993 11-11-1993 19-04-1995 05-10-1995 26-11-1996
EP 386960 A	12-09-1990	GB 2229443 A AU 632539 B AU 5076990 A CA 2011423 A JP 2300114 A	26-09-1990 07-01-1993 20-09-1990 07-09-1990 12-12-1990